第12章
Vasodilator and The Treatment of Angina pectoris

I、心絞痛(angina痠痛 pectoris胸)為心肌短暫性缺血性之疾病。

- 由於 (1)coronary atherosclerotic heart disease.
  (2)高血壓
  (3)valvular heart disease (心辦膜病)
  (4)coronary arterial spasm(冠狀動脈痙攣)
  ∴myocardial oxygen supply 不夠；或
  myocardial oxygen demand 太多
  即血管供應氧與心臟需要氧量呈現不平衡
  ∴心肌缺氧→心絞痛。
- 因此anti-anginal drugs為增加心肌氧供給(oxygen supply↑) 或減少需要 (oxygen demand ↓)

- 另外由於心肌缺氧，其疼痛原因是:

  心肌產生許多未氧化之代謝物(如Kinin或lactic acid)

  →刺激神經末端

  →引起胸部窘迫感，疼痛心悸。

- 為了探討抗心絞痛藥物，需要review心肌氧supply及demand調整其平衡之因素。

II、Pathophysiology of angina

一、Determinants of myocardial oxygen demand

＊有三個主要因素決定氧需要量

(1)myocardial wall tension　心肌壁壓力

☆intraventricular pressure 心室內壓力

☆ventricular radius (volume) 心室半徑(容積)

☆wall thickness(心肌厚度)

(2)Heart rate

(3)contractility

如P.193　Fig12-1

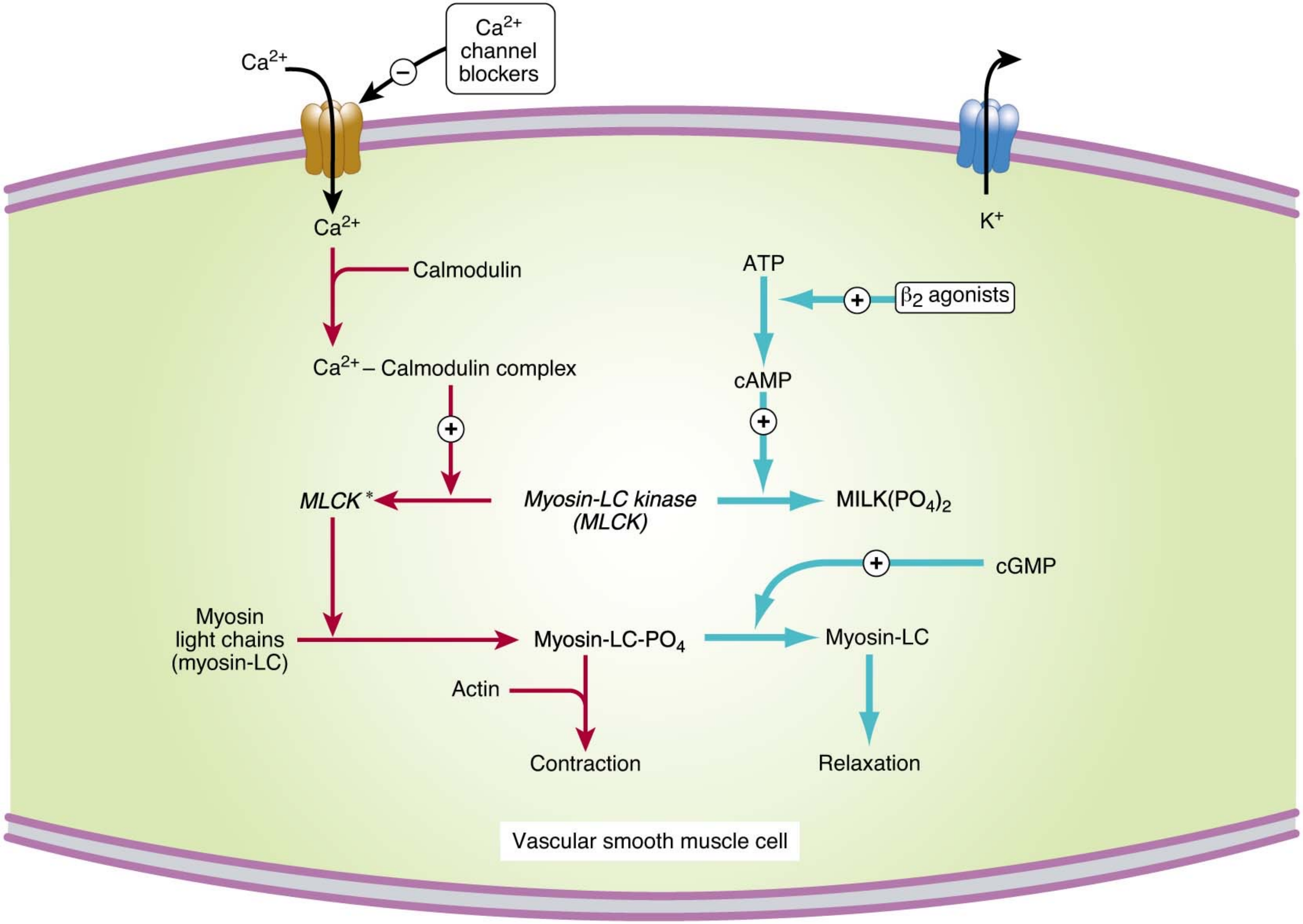


FIGURE 12–1 Control of smooth muscle contraction and site of action of calcium channel-blocking drugs. Contraction is triggered by influx of calcium (which can be blocked by calcium channel blockers) through transmembrane calcium channels. The calcium combines with calmodulin to form a complex that converts the enzyme myosin light-chain kinase to its active form (*MLCK**). The latter phosphorylates the myosin light chains, thereby initiating the interaction of myosin with actin. Other proteins, calponin and caldesmon (not shown), inhibit the ATPase activity of myosin during the relaxation of smooth muscle. Interaction with the Ca^{2+}-calmodulin complex reduces their interaction with myosin during the contraction cycle. $Beta_2$ agonists (and other substances that increase cAMP) may cause relaxation in smooth muscle by accelerating the inactivation of MLCK (*heavy arrows*) and by facilitating the expulsion of calcium from the cell (not shown). cGMP facilitates relaxation by the mechanism shown in Figure 12–2.

II、 Pathophysiology of angina

(1) Myocardial wall tension

☆直接與心室壓力X心室半徑有關。

但與心肌厚度成反比。

☆又heart 之radius 與ventricular volume 有關

☆如在一定H.R及contractile state 之下，大的心臟，更需要更多之氧，以維持其相同， 一定之systolic pressure

(2) Heart rate

☆為心肌氧需求之第二個因素。

心率↑，心肌需氧愈大↑

(3) Heart muscle 之contractile state

如在相同之wall tension 及心率之下，如有收縮，則需氧之量愈大。

＊anti-anginal drugs :如

☆β blockers 具有使 H.R↓， contractility↓

☆Nitrate 具有使 myo cardial wall tension ↓

二、Determinants of coronary blood flow and myocardial oxygen supply

1. Oxygen extraction (%) 氧攝取

- 影響心肌氧供給之因素為:氧攝取百分率(oxygen extraction)及氧的輸送(delivery) 影響了 Cardiac activity。
- 在coronary circulation 含有氧 10-12Volume percent，但氧攝取百分率為75%
- 在systemic circulation (體循環) : A-V(arteriovenous) 含有氧4 volume percent，但氧攝取百分率僅為25%。
- 雖然心臟能從blood 攝取相當75%之氧，但如心臟在resting state ，其氧攝取oxygen extraction即達到maximal ， 不能再攝取。
- 因此決定oxygen supply之主要因素為以下幾點：

二、Determinants of coronary blood flow and myocardial oxygen supply

2.Total coronary blood flow

– 在正常心臟，如遇到心肌氧氣需要時，其冠血流量即增加4-5倍，而冠血流量和下列因素有關:

(1)Aortic blood pressure (主動脈血壓)。

(2)細冠血管或arterioles 之阻力。

(3)心臟之metabolic activity。

- 如運動時，此時心肌工作量即增加↑，O_2消費consumption 即增加↑，需要量即↑。

  ∴coronary flow 即 increase。

- 又當血中PO_2↓，冠動脈即擴張。

- 相反的:如O_2需要量↓，其冠血流量即↓，以上叫做冠血流量之metabolic autoregulation 。

- 另外vasodilator metabolites 如 adenosine, lactic acid, H^+, K^+, prostaglandins 等，均與cardiac metabolic rate 及myocardial blood flow 有關。

- 最近已證明:

  Adenosine 為coronary autoregulation 之生理mediator 。

- 另外:ANS 亦影響冠血流之調節，刺激交感神經 to the heart ， 即可增加冠血流量↑。

- 由於NE release 經由 β receptor 而有:positive inotropic 及chronotropic effect ，使心臟之metabolic activity↑
- 註:研究結果顯示:

  ☆於冠血管α Receptor: constrictor

  β_1 receptor:dilator(僅於*in vivo*)
- 迷走神經刺激(Vagal stimulation) 是經由 muscarinic receptor activation而產生 coronary vasodilation。

二、Determinants of coronary blood flow and myocardial oxygen supply

3.Endocardial –Epicardial flow

- 第三個決定氧供給之因素為:
- 左心室之下心內膜(Subendocardium)及表皮下心內膜(Subepicardium)間之血流分佈
- 正常血流是分佈通過left ventricular wall →完成whole cardiac cycle 。
- 但如由於嚴重高血壓或冠動脈狹窄→即會產生ischemia。

  此時Subendocardium blood flow 即受嚴重之損害。

  ∴如Stress →發生angina pectoris

  →即Subendocardium ischemia
- 因此nitrate 及β blocker 具有:

  增加血流量及減少缺血(在Subendocardium 處 in animal test)

二、Determinants of coronary blood flow and myocardial oxygen supply

4.Coronary collateral blood flow

- 第四個影響心肌缺氧，氧之供給者為冠血管側支循環。
- 它的定義:如major coronary vessel

  →被遮斷(occluded) 或無功能(nonfunction) 時的一種取代主要冠血管之一種血管的改變系統。
- 在正常心臟，collateral vessel 是沒有甚麼多大的作用
- 但假如冠動脈慢慢狹窄時，collateral vessel即形成，

  →具有預防或防止心肌受損(myocardial damage)
- 又如stress 或severe exercise

  →collateral function 即不能完全發揮作用。
- Nitrate →會使collateral vessel 擴張

  →使缺血心肌 blood flow ↑

三、Pathophysiology of classic angina (典型心絞痛)

- 又叫做secondary angina

1.由於冠血管有 atherosclerosis

→coronary artery disease

- 即當冠動脈狹窄

→提供(supply) 給心肌之血流受到限制或減少。

→在此情形下，如在休息時，其一定之blood flow尚足以符合心臟氧之需要。

- 但如運動或stress時，會使氧之supply 及demand 不平衡

→myocardial ischemia

→angina pectoris

2.另外LVEDP (left ventricular end-diastolic pressure)↑，

→使Heart size↑

→myocardial wall tension↑

∴氧需要即↑，blood flow↓

→chest pain

→如持續→心肌梗塞

四、Coronary Vasospasm

- 叫做primary angina 或 variant angina 變異型
- 又叫做Prinzmetal angina
- 據研究指出心絞痛並不是由於心肌氧需要量↑所引起的，主要是由於coronary vasospasm 所引起的。
- 所謂冠血管痙攣即 major epicardinal coronary artery

  →由於上心冠動脈有部分或擴散性(diffuse) 引起可逆，或全部形成狹窄。

  →而且帶有心肌缺血及胸痛，及心電圖S-T segment 為上升(elevation)叫做冠血管痙攣。

四、Coronary Vasospasm

- 通常病人在休息時，或證明沒冠動脈硬化時，亦會發生Vasospasm。

  →才是coronary Vasospasm

- 一般發生 coronary Vasospasm 時，都有急性心肌梗塞及發生典型心絞痛(classic angina)

- 通常 coronary artery spasm 均發生於軍火工廠工人，長期暴露於nitroglycerin 後，當不再暴露時即發生。

- 另外產生痙攣病理因素之endogenous substance 有:

PG ,Thromboxane,Ca^{++},NE,5HT,

五、Pharmacological therapy of coronary vasospasm

- 對於急性冠痙攣，常用者為nitroglycerin 胸痛時馬上給予使用 sublingual nitroglycerin 。
- 對於冠血管痙攣之預防可服用→long acting nitrates
- Vasodilators 於美國不被用於冠痙攣
- 又鈣拮抗劑:nifedipine ,verapamil , diltiazem等

  對於心臟及血管之平滑肌Cell之 excitation-contractien coupling →能拮抗之。
- α blocker (phenoxybenzamine, phentolamine) 也可用之。
- 但β blocker 對於某些人為contraindication 不能用(因冠血管α 為收縮，β為dilation)

六、Determinants of vascular tone

- 動脈和靜脈張力(tone) (即平滑肌tension)

  對於myocardial wall stress 扮演重要角色。

- 血管平滑肌的收縮 ，鬆弛如p.193 fig12-1 fig12-2

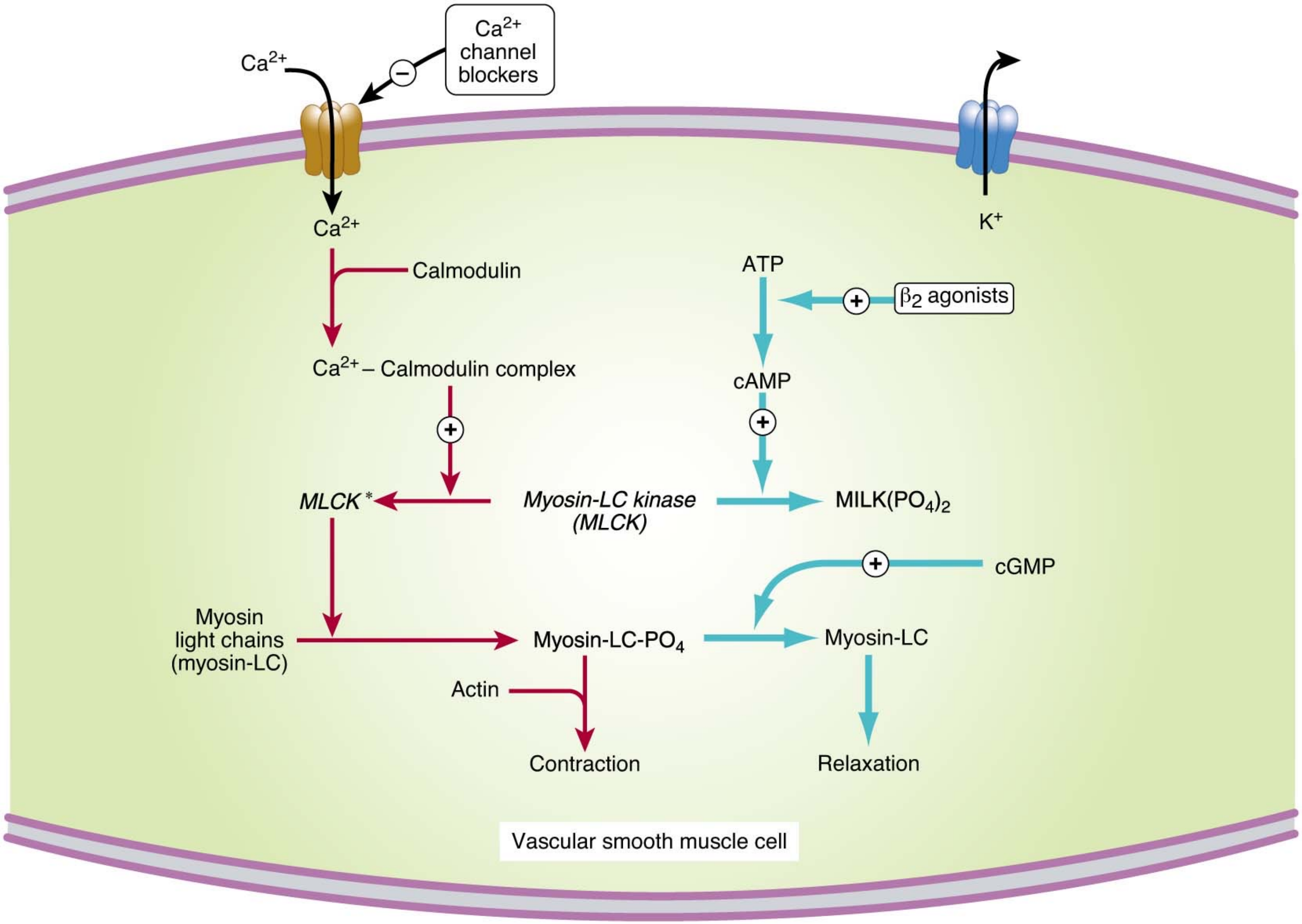


FIGURE 12–1 Control of smooth muscle contraction and site of action of calcium channel-blocking drugs. Contraction is triggered by influx of calcium (which can be blocked by calcium channel blockers) through transmembrane calcium channels. The calcium combines with calmodulin to form a complex that converts the enzyme myosin light-chain kinase to its active form (*MLCK**). The latter phosphorylates the myosin light chains, thereby initiating the interaction of myosin with actin. Other proteins, calponin and caldesmon (not shown), inhibit the ATPase activity of myosin during the relaxation of smooth muscle. Interaction with the Ca^{2+}-calmodulin complex reduces their interaction with myosin during the contraction cycle. $Beta_2$ agonists (and other substances that increase cAMP) may cause relaxation in smooth muscle by accelerating the inactivation of MLCK (*heavy arrows*) and by facilitating the expulsion of calcium from the cell (not shown). cGMP facilitates relaxation by the mechanism shown in Figure 12–2.

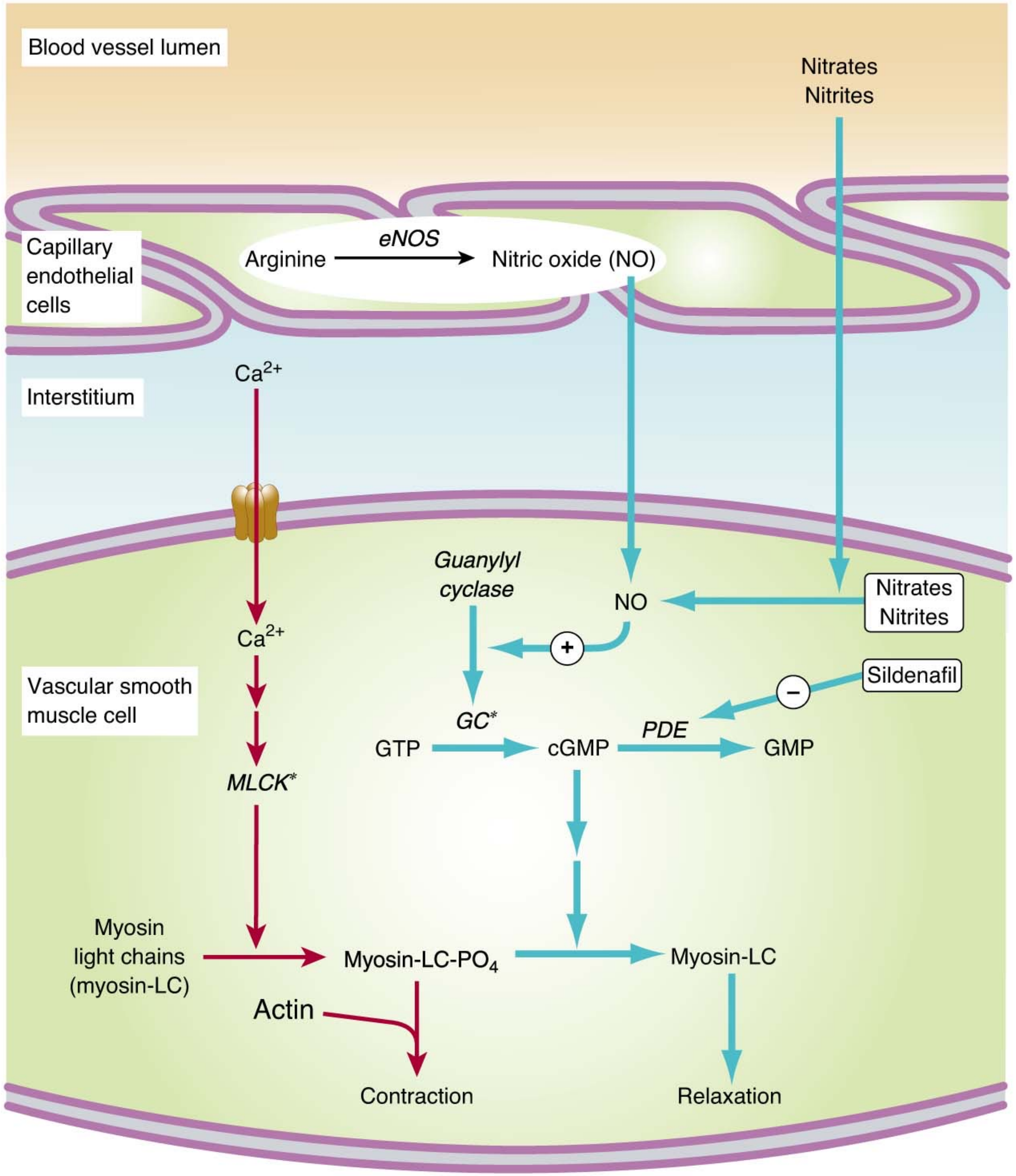


FIGURE 12–2 Mechanism of action of nitrates, nitrites, and other substances that increase the concentration of nitric oxide (NO) in vascular smooth muscle cells. Steps leading to relaxation are shown with heavy arrows. MLCK*, activated myosin light-chain kinase [see Figure 12–1]. GC*, activated guanylyl cyclase; PDE, phosphodiesterase; eNOS, endothelial nitric oxide synthase.

1. cGMP↑

- 幫助myosin light chain (myosin-LC)

  →去磷酸基作用(dephosphorylation)

  →阻止 myosin 和 actin 作用(阻止收縮)

- nitric oxide是可溶性guanylyl cyclase 之 activator
- 經由增加cGMP↑而產生→ myosin-LC→ Relaxation
- Nitroprusside 及 organic nitrate 均提供 nitric oxide→ 治療 angina

2. Intracellula Ca^{++} ↓:

- Calcium channel blocker 可以減少細胞內 Ca^{++} →Vasodilation
- Ca^{++}是 myosin light chain kinase (MLCK) 之 modulator
- ∴β blocker 及 Ca^{++} blocker 可以減少Ca^{++} 流入心肌→因此H.R↓，收縮↓，氧需求量↓

3. Stabilizing or preventing depolarization of the vascular smooth muscle cell membrane:

- 興奮性細胞(excitable cell) 的電位，可藉由增加 k^{+} 的通透性

  →使resting potential 穩定

  →平滑肌細胞膜上的鉀離子通道打開

  →靜止細胞膜穩定→不易收縮(minoxidil)

  →即藉由ATP- dependent K^{+} channel

4. cAMP ↑ :

- cAMP ↑→ MLCK inactivation

  (因MLCK 使 actin 和myosin 在細胞相互作用→收縮)

- 如 β_2 agonist **(Salmeterol)** →vasodilation

  (因會使心臟興奮，不能用於angina)

- Fenoldopam (i.v. infusion) , D_1 agonist動脈擴張，可用於高血壓急救或手術後高血壓之緊急治療。

III、Therapeutic objectives in the treatment of angina

- 主要治療目的有
  - 預防急性突發
  - 在預防治療劑量下，增加病人之運動容量
- 上述二個目的，可經由下列二點達到:
  - 減少心肌氧需要量:可服用organic nitrate 及 β blocker
  - 增加缺血部位氧之供給，此點比較困難，尤其對於血管有部分或全部遮斷時，要由增加冠血流使Oxygen supply，則更困難。
- 但對於動物及人之實驗，服用Ca^{++} blocker 及 nitrates 具有增加缺血部位之collateral flow ↑
  - ∴當發生急性 angina 可使用 nitroglycerin

    當發生慢性 angina 可使用 long-acting nitrates ， α blockers Ca++ blokers

III、Therapeutic objectives in the treatment of angina

注意:另冠血管擴張劑 dipyridamole(persantine)

→能使非缺血部細動脈擴張

→因此使缺血部之血流即減少↓

→而發生coronary steal(盜流)

→因此會使狹心症更惡化

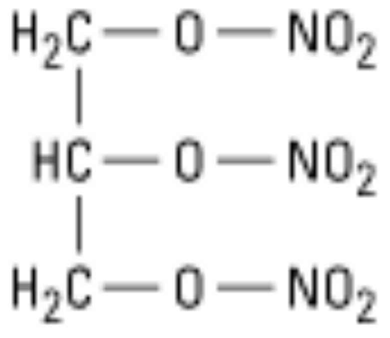
IV、Anti-anginal drugs

一、Nitrates and Nitrites

- 構造式如右圖
- 使用Nitroglycerin (glyceryl trinitrate) 治療心絞痛已有100年歷史。
- 臨床上使用於

  Congestive heart failure

  acute myocardial infarction



Nitroglycerin
(glyceryl trinitrate)

1. mechanism of action

(1).Nitroglycerine及organic nitrate 之作用機轉為

作用在血管及內臟(visceral)平滑肌上之nitrate receptors

因這些nitrate receptors 具有 sulfhydryl group

→ 它會將nitrate 還原為→ nitrite

→這些nitrite ion release

→轉換成nitrite oxide

→活化guanylyl cyclase ↑→ cGMP ↑ → relaxatiom (血管)

IV、Anti-angional drugs

(2).prostaglandin E， prostacyclin (PGI_2) 及membrane hyperpolarization

與 relax有關，但未證實

2. Pharmacodynamics:

(1).nitroglycerin 治療心絞痛之有效性，不容置疑。

但其降低 myocardial ischemia 之機轉，尚有爭論。

- 有人認為它具有冠血管擴張作用，增加冠血流量 →治心絞痛
- 但冠血管擴張劑 dipyridamole 對心絞痛無效。
- 然而對於atherosclerotic coronary arteries病人，

  nitroglycerin 雖不能增加其冠血流量，

  但能解除 acute angina attacks
- 因此 nitroglycerin 治療 angina 之藥理作用為

  能擴張心外膜冠狹窄作用(epicardial coronary stenosis)(即使心外膜冠狹窄部分擴張)

(2)臨床研究證實

- Nitroglycerin 之 primary site of action 為

  → 作用於peripheral circulation (不是直接作用於coronary circulation)(直接注射到冠血管，不能解除痛，但使用I.V.可解除痛)

  → ∴其作用點為末梢。

(3)它的主要hemodyamic action是:

→使末梢血管擴張

→使血液儲留於靜脈

→血流回流心臟之量就減少

→ ventricular diastolic volume ↓

ventricular diastolic pressure ↓

- nitroglycerin 的這種作用，與臨床上急救急性心絞痛病人時

  →為減少循環血液量

  →而使用靜脈放血 (phlebotomy)

  其意義是一致的

- 又依Laplace's Law:
- → 減少 ventricular pressure及減少heart size
- 就能減低 myocardial wall tension
- 因此即減低oxygen requirement

(4) Nitroglycerin 另外亦能鬆弛動脈平滑肌，由於:

→能減少末梢血管阻力

→亦能減少心室排出阻力 (ventricular ejection)

→∴心室博出阻力↓

→myocardial wall tension ↓

→ oxygen requirement↓

(5)nitroglycerin 因能使冠狹窄部分或側支血管產生直接擴張作用。

→ 能增加ischemic area之blood flow ↑

(6) nitroglycerin 因使末梢血管擴張，

→∴會產生血壓下降↓及反射性 tachycardia。

p.198 Table 12-2

3. Pharmacokinetics:

本品首度效應高(first pass effect)於肝臟代謝快，口服吸收效果差，必須以舌下給藥

- 本品為lipid-soluble substances

  ∴快速被sublingual mucosa 所吸收，onset → 2-5 分

  maximal effect →3-10分　維持作用→20-30分

TABLE 12–2 Beneficial and deleterious effects of nitrates in the treatment of angina.

Effect	Result
Potential beneficial effects	
Decreased ventricular volume Decreased arterial pressure Decreased ejection time	Decreased myocardial oxygen requirement
Vasodilation of epicardial coronary arteries	Relief of coronary artery spasm
Increased collateral flow	Improved perfusion to ischemic myocardium
Decreased left ventricular diastolic pressure	Improved subendocardial perfusion
Potential deleterious effects	
Reflex tachycardia	Increased myocardial oxygen requirement
Reflex increase in contractility	
Decreased diastolic perfusion time due to tachycardia	Decreased coronary perfusion

- Isosorbide dinitrate onset 較慢，但作用時間較長
- Amyl nitrite: highly volatile liquids ，可使用 inhalant
- 由於 nitroglycerin 具有:

  →rapid action

  →low cost

  →efficacy

  ∴被選用為 acute angina
- nitroglycerin 快速於肝臟被代謝，

  →受glutathione organic nitrate reductase

  →metabolize inactive

4. clinical uses :

- sublingual nitroglycerin 當作急救，或短期預防 angina 用。
- 解除 acute coronary vasospasm chest pain 2-5 分就有效。
- nitroglycerin ointment 擦在 skin 15 分產生作用 duration 3-6 hr
- cyanide 中毒之解毒劑(因可將$Fe^{++} \rightarrow Fe^{+++}$)

  註cyanide 和 Fe^{++} 結合→中毒

  cyanide不能和Fe^{+++} 結合→解毒
- nitroglycerin 因在肝快速被分解

  ∴血中濃度不易維持長時間

  p.199.Table12-3

TABLE 12–3 **Nitrate and nitrite drugs used in the treatment of angina.**

Drug	Dose	Duration of Action
Short-acting		
Nitroglycerin, sublingual	0.15–1.2 mg	10–30 minutes
Isosorbide dinitrate, sublingual	2.5–5 mg	10–60 minutes
Amyl nitrite, inhalant	0.18–0.3 mL	3–5 minutes
Long-acting		
Nitroglycerin, oral sustained-action	6.5–13 mg per 6–8 hours	6–8 hours
Nitroglycerin, 2% ointment, transdermal	1–1.5 inches per 4 hours	3–6 hours
Nitroglycerin, slow-release, buccal	1–2 mg per 4 hours	3–6 hours
Nitroglycerin, slow-release patch, transdermal	10–25 mg per 24 hours (one patch per day)	8–10 hours
Isosorbide dinitrate, sublingual	2.5–10 mg per 2 hours	1.5–2 hours
Isosorbide dinitrate, oral	10–60 mg per 4–6 hours	4–6 hours
Isosorbide dinitrate, chewable oral	5–10 mg per 2–4 hours	2–3 hours
Isosorbide mononitrate, oral	20 mg per 12 hours	6–10 hours

5. Toxicity:

(1) 常見副作用為Vascular headache, postural hypotension

- 幸運地:其頭痛，服用幾天後即有tolerance

  :姿態性低血壓，可以由調整劑量及服用時，

  指示病人坐下，而減少發生。

(2)服用後， systolic pressure 不能降下 10mmHg

heart rate 每分亦不能上升 10 次

如有上述情形，即應避免服用大劑量。

5. Toxicity:

(3) nitrite ion 會把

hemoglobin 之 ferous atom 氧化→ methemoglobin →

$Fe^{++} \rightarrow Fe^{+++}$

→如10% hemoglobin 被氧化成 methemoglobin，氧輸送到組織之能力即下降↓

→皮膚變成cyanotic color

→造成缺氧性貧血(anemic hypoxia)即methemoglobinemia

→大於30%昏睡，＞45% CNS抑制，＞55%心肺功能抑制，＞70%可能死亡。

6. caution：

(1) 如病人有 chest pain

服用 2 或 3 顆 ，於30 分內不能解除時， → 病人可能是有心肌梗塞

(2) nitrosamine 是 nitrates , nitrites 與 amines 結合之小分子構造式

R_2-N-NO→致癌

TABLE 12–2 Beneficial and deleterious effects of nitrates in the treatment of angina.

Effect	Result
Potential beneficial effects	
Decreased ventricular volume Decreased arterial pressure Decreased ejection time	Decreased myocardial oxygen requirement
Vasodilation of epicardial coronary arteries	Relief of coronary artery spasm
Increased collateral flow	Improved perfusion to ischemic myocardium
Decreased left ventricular diastolic pressure	Improved subendocardial perfusion
Potential deleterious effects	
Reflex tachycardia	Increased myocardial oxygen requirement
Reflex increase in contractility	
Decreased diastolic perfusion time due to tachycardia	Decreased coronary perfusion

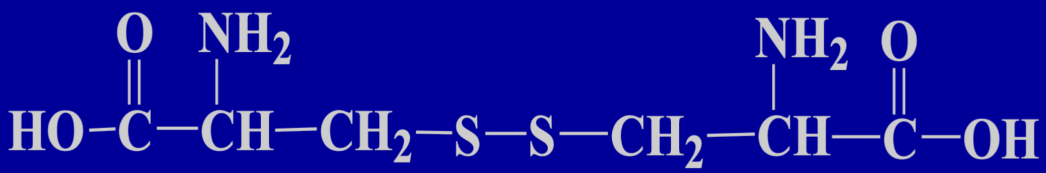
7. Tolerance

- Repeat 或常 exposure 於 nitrate 下者，會產生tolerance
- 其機轉為:

血管平滑上之 Sulfhydryl group 氧化

(nitrate 被 sulfhydryl group 還原→ nitrite ，∴sulfhydryl 本身即氧化)

→使organic nitrate 於 disulfide receptor 之 affinity ↓



Disulfide linkage

8. Preparations

p.199 Table12-3

TABLE 12–3 **Nitrate and nitrite drugs used in the treatment of angina.**

Drug	Dose	Duration of Action
Short-acting		
Nitroglycerin, sublingual	0.15–1.2 mg	10–30 minutes
Isosorbide dinitrate, sublingual	2.5–5 mg	10–60 minutes
Amyl nitrite, inhalant	0.18–0.3 mL	3–5 minutes
Long-acting		
Nitroglycerin, oral sustained-action	6.5–13 mg per 6–8 hours	6–8 hours
Nitroglycerin, 2% ointment, transdermal	1–1.5 inches per 4 hours	3–6 hours
Nitroglycerin, slow-release, buccal	1–2 mg per 4 hours	3–6 hours
Nitroglycerin, slow-release patch, transdermal	10–25 mg per 24 hours (one patch per day)	8–10 hours
Isosorbide dinitrate, sublingual	2.5–10 mg per 2 hours	1.5–2 hours
Isosorbide dinitrate, oral	10–60 mg per 4–6 hours	4–6 hours
Isosorbide dinitrate, chewable oral	5–10 mg per 2–4 hours	2–3 hours
Isosorbide mononitrate, oral	20 mg per 12 hours	6–10 hours

- Nitroglycerin:
  - 為lipid-soluble substances
  - 本品首度效應 (hepatic first-pass effect) 高，於肝臟代謝快，口服吸收效果差，必須以舌下給藥
  - onset→2~5分，維持作用→20~30分
  - 由靜脈注射給予持續數小時，(continuous intravenous infusion)，可能產生耐藥性(tolerance)

二、Calcium channel –blocking drugs

- 自1800年已知平滑肌及心肌之收縮需要鈣離子流入
- 目前已發現在不同組織有不同鈣離子通道

  p.199. Table 12-4

1. Chemistry and pharmacokinetics

- 合成鈣離子阻斷劑:

  verapamil ,Nifedipine , Diltiazem

構造式 p.200 Fig12-4

- 具有high first –pass effect

  (口服後經由肝臟代謝)

- 具有 high plasma protein binding 及 extensive metabolism
- 本品為lipophilic compounds 其 lipid solubility 為:

  verapamil >Nifedipine>diltiazam

  $t_{1/2}$ 6h > 4h >3-4h

TABLE 12–4 Properties of several recognized voltage-activated calcium channels.

Type	Channel Name	Where Found	Properties of the Calcium Current	Blocked By
L	$Ca_V1.1$–$Ca_V1.3$	Cardiac, skeletal, smooth muscle, neurons ($Ca_V1.4$ is found in retina), endocrine cells, bone	Long, large, high threshold	Verapamil, DHPs, Cd^{2+}, ω-aga-IIIA
T	$Ca_V3.1$–$Ca_V3.3$	Heart, neurons	Short, small, low threshold	sFTX, flunarizine, Ni^{2+}, mibefradil[1]
N	$Ca_V2.2$	Neurons, sperm[2]	Short, high threshold	Ziconotide,[3] gabapentin,[4] ω-CTX-GVIA, ω-aga-IIIA, Cd^{2+}
P/Q	$Ca_V2.1$	Neurons	Long, high threshold	ω-CTX-MVIIC, ω-aga-IVA
R	$Ca_V2.3$	Neurons, sperm[2]	Pacemaking	SNX-482, ω-aga-IIIA

[1]Antianginal drug withdrawn from market.

[2]Channel types associated with sperm flagellar activity may be of the Catsper1–4 variety.

[3]Synthetic snail peptide analgesic (see Chapter 31).

[4]Antiseizure agent (see Chapter 24).

DHPs, dihydropyridines (eg, nifedipine); sFTX, synthetic funnel web spider toxin; ω-CTX, conotoxins extracted from several marine snails of the genus *Conus*; ω-aga-IIIA and ω-aga-IVA, toxins of the funnel web spider, *Agelenopsis aperta*; SNX-482, a toxin of the African tarantula, *Hysterocrates gigas*.

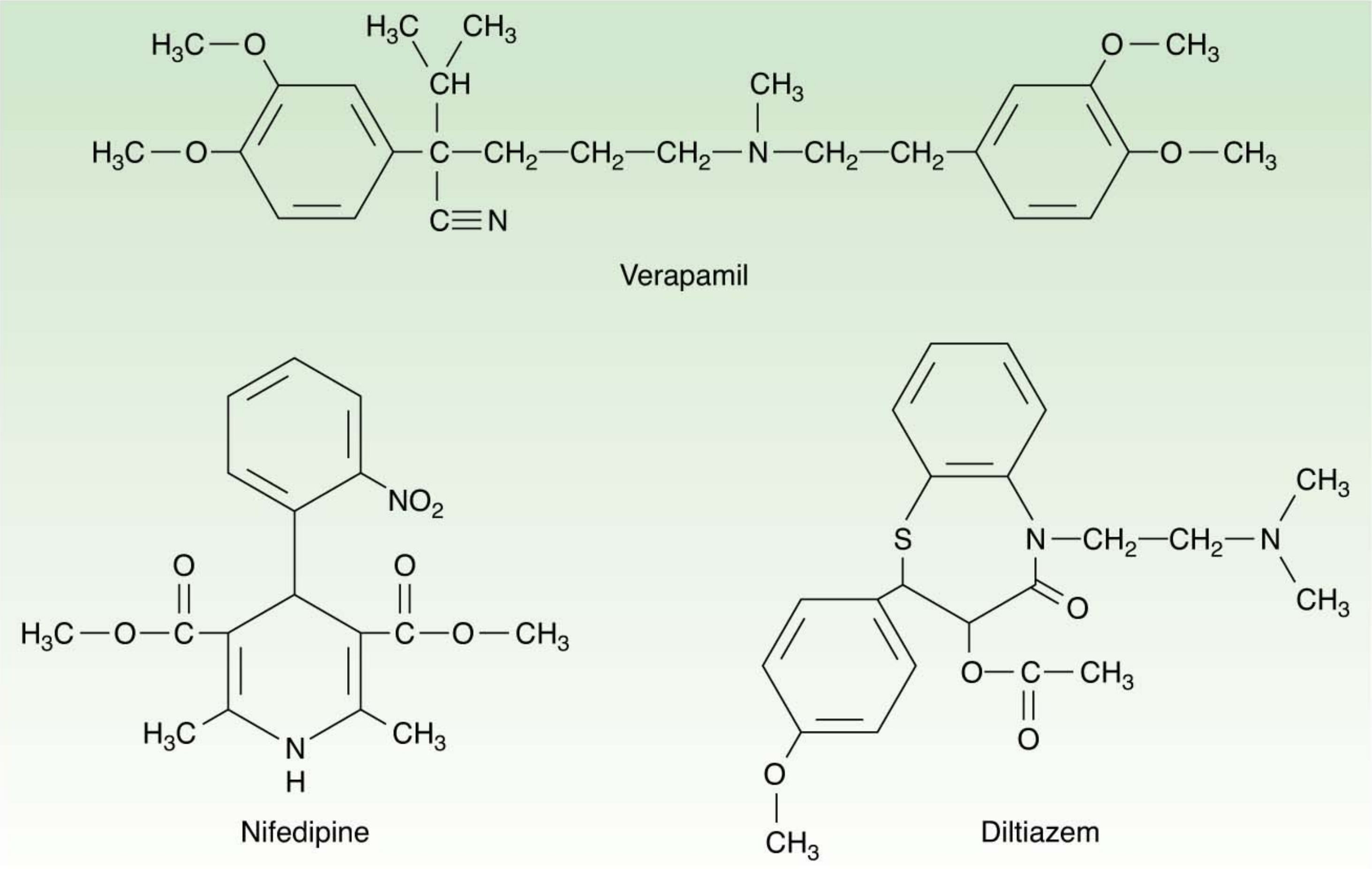


FIGURE 12–4 Chemical structures of several calcium channel-blocking drugs.

二、Calcium channel –blocking drugs

2. 藥理作用及作用機轉

(1) Verapamil diltiazam 能 block Ca++ current 之流入cardiac cell 內

→ 減低 pacemaker之 spontaneous depolarization

及減低 action potential 之產生 (rise) 速度

→因此能降低 A-V 及 S-A node 之自動性及

降低 A-V 之傳導

(2) Vascular effects:

	Nifedipine	Diltiazem	Verapamil
coronary vessels Flow	+++	+++	++
Peripheral vasodilation	+++	+	++

3. Clinical uses:

(1) Cardiac dysrhythmias:

→因verapamil能抑制病人心房(Atria)之spontaneous pacemaker activity↓

→所以能使用於digitalis-induced after-depolarization

- 又Verapamil 對於控制 PSVT(Paroxysmal Supraventricular tachycardia (陣發性上心室心動快速)之成功治癒為 80%
Verapamil 10-15mg 成人 I .V. 迅速使PSVT 回復至正常 sinus rhythm (竇節律)
- Verapamil 對於atrial flutter 或 fibrillation 較無效

3. Clinical uses:

(2) Ischemic Heart disease

→ 對於短暫性 coronary vasospasm 有效

- 因本品能抑制 Ca^{++} influx

→∴產生Vascular relaxant effect

及增加 coronary blood flow ↑

→ 產生血管 tone

3. Clinical uses:

(2) Ischemic Heart disease

- Nifedipine 及 diltiazem 對於 ischemic heart disease 較有效;
  Verapamil 較差。
- 臨床上常與 long-acting nitrate 配合使用，治療angina
- 鈣阻斷劑可以與 β blocker 配合治療 tachycardia
- 但verapamil +β blocker (metoprolol) 治療心絞痛病人時應小心 (病人如有heart failure 或 A-V node 傳導不正常時要特別注意)

  因verapamil會抑制心臟，而使H.R.↓C.O.↓；

  metoprolol也會使H.R.↓C.O.↓，

  因兩者皆會使H.R.↓C.O.↓，所以使plasma volume↓, venous return↓

3. Clinical uses:

(3) Hypertension

∵Ca^{++} 阻斷劑有末梢血管擴張作用

∵能減少末梢血管阻力

→假如緊急給藥降低血壓

→會產生 H.R ↑, plasma NE↑, renin ↑

→∴要緩慢給藥

3. Clinical uses:

(4) 其他用於:

- 心肌肥大 hypertropic cardiomyopathy
- migraine
- Raynaud's phenomenon (血管神經紊亂，兩側對稱性肢端小動脈發生陣發性痙攣。肢端膚色呈現間歇性蒼白，紫紺及潮紅。尤其上肢較為嚴重)
- asthma

三、Beta-Blocking Drugs

1. 藥理作用：

(1) 因由於運動或 stress

→ myocardial response 會有H.R↑ 收縮↑

- 因受交感神經↑

∴β blocker 能拮抗作用於心臟之反應

(2) β blocker 治療高血壓之理由:

- reduction in cardiac output↓
- decrease in plasma renin↓
- resetting of the baroreceprors

(3)治療Angina 之理由

- 因H.R↓ contractility↓ systolic wall tension↓

  → 使myocardial oxygen demand↓ 可用於secondary angina

- 美國僅允許使用propranolol ， Nadolol 於 angina
- Timolol對穩定型心絞痛病人(stable angina)長期投與時，

  有最好的改善效果，且能增加存活率。

(4) Propranolol對於某些病人會有副作用:

→產生 ventricular volume ↑

Left ventricular end-diastolic pressure↑

heart size↑

2. Pharmacokinetics:

- 易被 G-I吸收，由肝代謝:每天2-3次服用。
- Nadolol 為 hydrophilic ，由腎代謝。

→半衰期長，一天服用一次。

3. Clinical uses:

- propranolol 對於 angina ，雖不能改變其氧供給需求但能減慢其不平衡之速率。
- 本品使用nitrate 無預期效果時，使用之
- Nitrate, β blocker, Ca^{++} blocker 配合使用

p.205Table 12-7

TABLE 12–7 **Effects of nitrates alone and with β blockers or calcium channel blockers in angina pectoris.**

	Nitrates Alone	Beta Blockers or Calcium Channel Blockers	Combined Nitrates with Beta Blockers or Calcium Channel Blockers
Heart rate	*Reflex*[1] *increase*	Decrease	Decrease
Arterial pressure	Decrease	Decrease	Decrease
End-diastolic volume	Decrease	*Increase*	None or decrease
Contractility	*Reflex*[1] *increase*	Decrease	None
Ejection time	Decrease[1]	*Increase*	None

[1]Baroreceptor reflex.

Note: Undesirable effects are shown in italics.

4. Adverse Reaction :

(1) β blocker 因會有 negative chronotropic 及 inotropic effect

∴會產生 brady cardia, hypotension, heart failure

(2)如突然停藥(治療angina時)

→ 會出現 myocardial infarction ;甚至突然死亡。發生這種副作用之機轉不明，可能是β receptor 數增加之故 (up-regulation)

(3) 由於Inderal 會產生 Renal plasma flow ↓及 glomerular filtration rate 均↓

因此病人如有有腎衰竭時，使用Inderal 會使腎功能更變壞。

(使serum creatinine↑)

(4) β - blocker 使氣管平滑肌

→ bronchoconstriction

∴病人如有asthma 及 慢性肺病時不能使用 。

→要小心使用 β_1 blocker (metoprolol)，不能與verapamil併用

(5)因β_2促進肝之 glycogenolysis →血糖上升 。

∴ β-blocker阻斷肝之 glycogenolysis，能增強insulin 之降血糖作用 。

(6) 又 DM 病人都會產生 tachycardia 及 sweating

這種副作用被 Inderal 所 mask 。

∴ DM 病人使用 Inderal 時要特別小心

(7) 其他副作用

depression ，昏睡，幻覺， 作夢栩栩如生(vivid dream)，噁心，嘔吐

，腹瀉，便秘。

四、Newer anti anginal Drugs

TABLE 12–6 Drugs or drug groups under investigation for use in angina.

Drugs
Metabolic modulators, eg, trimetazidine, ranolazine
Direct bradycardic agents, eg, ivabradine
Potassium channel activators, eg, nicorandil
Rho-kinase inhibitors, eg, fasudil
Protein kinase G facilitators, eg, detanonoate
Sulfonylureas, eg, glybenclamide
Thiazolidinediones
Vasopeptidase inhibitors
Nitric oxide donors, eg, L-arginine
Capsaicin
Amiloride

理血藥

- 凡能疏通血脈，消散瘀血，促進血行或制止出血的藥物，稱為理血藥(止血、活血化瘀)
- 活血化瘀藥:疏通血脈，促進血行，消散瘀血。

  →胸脅刺痛，肢體不遂

  →川芎，丹参，虎杖，紅花
- 活血化瘀藥，應配理氣藥，清熱涼血藥(赤芍)→增強行血散瘀作用。
- 理氣藥:橘絡，枳實，木香，降真香。

理血藥

- 血府逐瘀湯:川芎、當歸、桃仁、紅花;活血祛瘀，行氣止痛。
- 補陽還五湯:黃耆、當歸、赤芍、地龍、川芎、桃仁、紅花;補氣、活血、通絡、中風後遺症。
- 冠心I號:黨參、麥冬、五味子、玉竹、川芎、知母、丹參、三七、鬱金;益氣養陰、活 血化瘀。治冠心病、心絞痛。
- 冠心II號: 丹參、赤芍、紅花、川芎、降真香;治心絞痛、急性心肌梗塞、腦血栓後遺症。

臨床治療末梢動脈疾病及間歇性跛行
Treatment of peripheral artery disease and intermittent claudication

- Atherosclerosis會造成末梢肌肉缺血ischemia，如同冠狀動脈疾病引起cardiac ischemia一樣。
- 如患有atherosclerosis者，運動後其skeletal muscle，尤其腿部會發生pain (claudication)
- 發生間歇性跛行intermittent claudication之情形是因腺瘤atheromas在動脈阻塞血流
- 其治療是控制hyperlipidemia，高血壓、肥胖、血糖及禁菸。

臨床治療末梢動脈疾病及間歇性跛行
Treatment of peripheral artery disease and intermittent claudication

- 藥物治療使用vasodilators，使阻塞部位血管擴張，或使用aspirin (Bokey®)、clopidogrel (Plavix®) (抑制血小板ADP pathway)，防止血小板凝集。
- 有二種藥物專屬用在peripheral artery disease：
  ① Pentoxifylline (Trental®)：xanthine derivative，可降低血液粘度viscosity、血流較易通過部分阻塞部位。
  ② Cilostazol (Cilostazol®)：phosphodiesterase type 3 (PDE3) inhibitor，有antiplatelet 及vasodilating effects。